

特発性膜性腎症に対するステロイド、シクロスポリン、ミゾリビン併用療法7例の経験

内科 藤澤 諭、廣政 敏、水草 典子、山中龍太郎
香川 英俊、上坂 好一

要 旨

【背景】 特発性膜性腎症の最適な治療法に関しては、いまだに議論がある。

【対象と方法】 2009年から2012年に当院でネフローゼ症候群の臨床診断で腎生検を行い、特発性膜性腎症と確定診断した11例のうち、寛解導入療法としてプレドニゾロン (PSL)、シクロスポリン (CsA)、ミゾリビン (MZB) の3剤併用療法を行った7例をカルテベースで後ろ向きに検討した。

【結果】 7例の患者背景は、平均年齢61歳、男女比5:2、蛋白尿8.49g/gCr、血清クレアチニン1.00mg/dL、推算糸球体濾過量 (eGFR) 62.3ml/min/m²、血清アルブミン 2.38g/dL、ヘモグロビン濃度 13.9g/dLであった。治療開始時の一日平均投与量は、PSL 37mg、CsA 95mg、MZB 286mg (週2-3回)であった。6ヶ月後および12ヶ月後の治療成績 (完全寛解/不完全寛解1型/不完全寛解2型/無効) は、4/1/1/1および5/0/1/1で、完全寛解率は57%および71%であった。6、12ヶ月後のPSL (mg/day) は、10.6、6.64と、早期減量が可能であった。有害事象は、細菌性肺炎1例、血糖コントロールの悪化1例、脳梗塞1例、眼圧上昇1例、手足のしびれ2例を認めた。

【考察】 従来の報告と比較して、完全寛解率が高く、3剤併用療法の有効性が示唆された。リスク・ベネフィット、費用対効果の観点からも慎重なさらなる検討が必要である。

緒 言

膜性腎症は微小変化型ネフローゼ症候群と並んでネフローゼ症候群を来す糸球体疾患として頻度の高い疾患である。膜性腎症はB型肝炎や関節リウマチなど他の疾患に併発しておこる二次性も少なくないが、多くは腎臓糸球体に原発する特発性膜性腎症である。この特発性膜性腎症の治療法については未だ議論されている。特発性膜性腎症の中にはステロイドや免疫抑制薬を使うことなく、自然寛解するものも存在する¹⁾とされている。一方、特にネフローゼ症候群を来す場合はステロイド抵抗例も多く存在する。現在厚生労働省の進行性腎障害に関する調査研究班で作成されたネフローゼ症候群診療指針では初期治療としてプレドニゾロン (PSL) 0.6-0.8mg/kg/day相当の治療を開始し、ステロイド抵抗性の場合にはシクロスポリン (CsA)、ミゾリビン (MZB)、シクロフォスファミドの併用を考慮する²⁾とされている。しかし欧米においてはステロイド単独療法の有効性は否定されており³⁾、ステロイドと免疫抑制薬の併用が勧められている⁴⁾。また膜性腎症では蛋白尿減少により有意に腎臓の長期予後を改善することがわかっている⁵⁾。今回我々はより早期からの寛解導入を目指し、ネフローゼ症候群に効果のある免疫抑制薬のなかで作用機序の異なる2つの免疫抑制薬CsA・MZBをステロイドに初期から併用した症例を複数経験したため、この成績を報告する。

Key Words : 特発性膜性腎症、シクロスポリン、ミゾリビン

対 象

2009年から2012年の間に当院でネフローゼ症

表 1 対象患者背景

対象症例数	7 症例
治療開始年齢	61.7±9.4歳
性別	男 5 女 2
血中ヘモグロビン	13.9g/dL
血清アルブミン	2.38g/dL
血清クレアチニン	1.00mg/dL
eGFR	62.3ml/min/m ²
1日蛋白尿 (尿中TP/尿中Cr)	8.49g/gCr
治療開始時の投与量	
・プレドニゾロン	37mg/day (20-60)
・シクロスポリンA	95mg/day (70-120)
・ミゾリビン	286mg/day (200-300, 週2-3回)
併用薬	ARB 6/7症例, スタチン7/7症例 ワルファリン5/7症例

候群の臨床診断で腎生検を行い、膜性腎症と確定診断した症例を対象とした。この中から同意を得たうえで、当院でステロイド・CsA・MZBの併用療法を開始し、少なくとも半年以上当院に通院している症例をエントリーした。腎生検の結果、膜性腎症と診断された症例は14症例あり、このうち11症例でステロイド・CsA・MZBの併用療法を行っていた。これらの症例のうち除外基準としては、悪性腫瘍・B型肝炎の合併など続発性膜性腎症と診断された症例は除外した。11症例のうち4例は続発性膜性腎症と診断した。この基準を満たした特発性膜性腎症の計7症例の経過をカルテベースで後ろ向きに検討した。

治療方法

今回の我々の併用療法では寛解導入として治療開始時から3剤を併用した。ステロイドとして経口プレドニゾロンを投与し、同時にCsAは1日1回投与で2mg/kg/dayを基本に、各患者の動脈硬化の強さを勘案し、適宜減量した初期用量を用いた。MZBは150mg/dayの分3投与では十分な血中濃度を得られない可能性も指摘されており⁶⁾、十分な血中濃度を確保するために、週に2-3日程度1日1回投与で1回投与量を増やすパルス療法なども試みられている^{7,8)}。今回我々はMZB 1日1回投与で200-

300mgを週2-3回投与を初期用量として治療を行った。CsA血中濃度は2時間後の血中濃度(C₂)で600-900ng/mLになるように、MZB血中濃度はピーク値で1.0μg/mLを下回らないように調整した。また減量については全身状態や蛋白尿の経過を見ていきながら、まずはステロイドの減量から進め、その後CsA・MZBを漸減・終了する方法で治療を行った。

結果

患者背景として男性5例・女性2例であり、治療開始時の平均年齢は61.7±9.4歳であった。治療開始時の平均血中ヘモグロビン濃度は13.9g/dL、血清アルブミン濃度は2.38g/dL、血清クレアチニン濃度は1.00mg/dL、推算糸球体濾過量(eGFR)は62.3ml/min/m²、推定1日蛋白尿(尿中蛋白/尿中クレアチニン)は8.49g/gCrであった。各治療薬の治療開始時の用量は経口プレドニゾロンが平均37mg/day(20-60mg/day)であり、CsAは平均95mg/day(70-120mg/day)であり、MZBは平均286mg/day(200-300mg/day, 2-3回/週)であった。併用薬としてはアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は7例中6例に使用しており、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は7症例全てに使用しており、ワルファリンは7例中5例に使用していた(表1)。

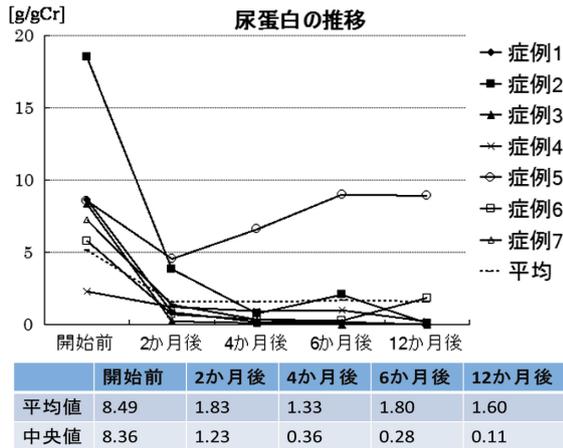


図 1

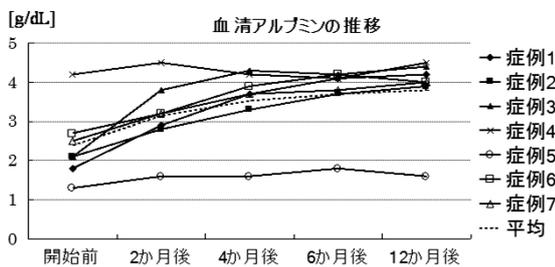


図 2

尿蛋白の推移は治療開始前と比較して全ての症例において2ヶ月後で改善を示した(図1)。症例5では4ヶ月後以降に増加傾向を示したものの、他の6症例では4ヶ月後・6ヶ月後・12ヶ月後の値では、更なる改善を認め、尿蛋白が陰性化する症例も少なからず認めた。全7症例の平均値では2ヶ月後では治療開始前と比べ改善していたが、その後4-12ヶ月後では目立った変化は認めなかった。しかしながら、これは大きく値を外れた症例5の平均値に与える影響が極めて大きいと考え、7症例の中央値で評価したところ、開始前から比べ、2ヶ月後・4ヶ月後・6ヶ月後・12ヶ月後に至るまで尿蛋白の改善を認めた。

血清アルブミンの推移は症例5では改善を認めなかったものの、残りの症例では12ヶ月後に至るまで改善を認めた(図2)。eGFRの推移は症例5では唯一悪化傾向を認めたが、残りの症例では悪化は認めず、不変か若干の改善を認めた(図3)。

治療効果の判定基準は平成22年度厚生労働

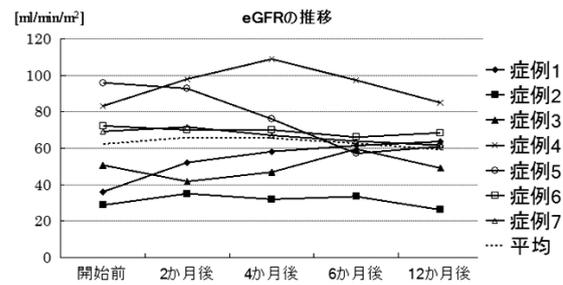


図 3

省難治性疾患対策 進行性腎障害に関する調査研究班の判定基準²⁾を用いた。6ヶ月後の時点では完全寛解が4例、不完全寛解1型が1例、不完全寛解2型が1例、無効が1例であった。12ヶ月後では完全寛解が5例、不完全寛解1型0例、不完全寛解2型が1例、無効が1例であった。プレドニゾロンは6ヶ月後の時点で平均10.6mg/dayに、12ヶ月後では平均6.6mg/dayまで減量が可能であった。またCsA・MZBは12ヶ月後の時点で全例において減量したうえで継続となっていた。治療の有害事象については細菌性肺炎の合併が1例、新規の糖尿病発症が0例、治療開始前から糖尿病を合併していた患者の血糖コントロールの悪化が1例、眼圧上昇が1例、脳梗塞発症が1例、手足のしびれが2例であった。

考 察

今回我々の治療方法では12ヶ月後の時点で7例中5例(71%)と高率で完全寛解に至っている。これまでの本邦の報告では、2004年に報告された本邦の85施設の調査報告ではステロイド治療単独で完全寛解に至ったものが47.9%・不完全寛解1型に至ったものが25.4%であった。またステロイドにシクロフォスファミドを併用した場合には完全寛解に至ったものが41.2%・不完全寛解1型に至ったものが25.3%とステロイド単独と比べ差がなかったことが報告されている⁵⁾。また別の報告ではステロイド単独とステロイド・免疫抑制剤併用29例の報告で59%が完全寛解に、20.6%が不完全寛解1型に至ったと報告されている⁹⁾。現在初期治療として本邦

表2 特発性膜性腎症に対するステロイド治療成績の報告

	症例数	完全寛解	不完全寛解 1型	不完全寛解 2型	無効
ステロイド治療 ⁵⁾	374例	47.9%	25.4%	13.9%	12.8%
ステロイド治療20例 ステロイド治療+免疫抑制剤9例 ⁹⁾	29例	59%	20.6%	7%	14%
当院	7例	71%	0%	14%	14%

で多くの場合行われているステロイド療法のこれら既存の報告と比較して我々の経過は症例数は少ないものの、遜色ない経過であったと考える(表2)。一方MZBは骨髄抑制の頻度は低いといわれているが、この治療法では複数の免疫抑制剤を同時に併用するため、有害事象については感染症の増加が懸念された。今回有害事象として入院治療を要する感染症としては、1例(14.2%)に細菌性肺炎を認めた。これまでの類似の報告では上で述べた29例の報告で、有害事象として3例(10.3%)に入院治療を要する重症感染症を認めたとされており⁹⁾、有意に感染症の合併が増えたとは言えないと考える。今回の7例の中で細菌性肺炎・脳梗塞を合併した症例はともに症例5であった。症例5において治療開始2ヶ月半後に細菌性肺炎、6ヶ月後に脳梗塞を合併していた。このため治療効果が不十分であったにも関わらず、更なる治療強化が困難な状況であった。

今回の我々の治療で見られた有害事象は、ステロイドによって誘因されたものが多いと考える。ステロイドを投与中の患者ではプレドニゾン換算で1日量で20mgを超えると感染症の発症率が増加するとされており¹⁰⁾、今後より早期にステロイドの減量を図ることが重要と考える。特に近年本邦で0.5mg/kg/dayや15mg/dayといった少量のステロイドに免疫抑制剤を併用することで非常に良好な治療経過を得ることができたという報告もあり^{11,12)}、より少ないステロイドの用量でもって十分な治療効果を得ることができる可能性がある。特に複数の免疫抑制剤を併用することで、今後ステロイドの初期用量をさらに減らすことや減量速度を早めることが可能であれば、費用対効果の観点からも利点は

大きい。この点については今後の検討が必要である。

結 語

特発性膜性腎症へのステロイド、シクロスポリン、ミゾリビン併用療法の有効性が示唆された。リスク・ベネフィット、費用対効果の観点からもさらなる検討が必要である。

本内容の要旨は第43回日本腎臓学会西部学術大会で発表した

文 献

- 1) Kida H et al : Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 25:64-69,1986
- 2) 松尾清一 ほか: ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 53:78-122,2011
- 3) Hogan SL et al : A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 25:862-875,1995
- 4) Cattran DC et al : Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 72:1429-1447,2007
- 5) Shiiki H et al : Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephritic syndrome in Japan. *Kidney Int* 65:1400-1407,2004
- 6) 斉藤喬雄 ほか: 難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書. 平成22年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究,2011
- 7) Doi T et al : Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental

- glomerulosclerosis. Clin Nephrol 69:433-435,2008
- 8) Kagawa H et al: Mizoribine, tacrolimus, and corticosteroid combination therapy successfully induces remission in patients with lupus nephritis. Clin Exp Nephrol 16: 760-766,2012
 - 9) 武井 卓 ほか: 膜性腎症におけるステロイド療法の有効性. 日腎会誌50:597-601,2008
 - 10) Stuck AE et al: Risk of infections in patients taking glucocorticosteroids. Clin Infect Dis 11:954-963,1989
 - 11) Hiroshi M et al: Triple therapy with single daily dose of cyclosporine in japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. Intern Med 50:1905-1910,2011
 - 12) Jo-ici U et al: Combined administration of low-dose predonisolone and cyclosporine in idiopathic membranous nephropathy: Tsukuba's regimen for IMN. Clin Exp Nephrol 16:654-655,2012